

## FR 2771005

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2002 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

012509585 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 1999-315690/ 199927

XRAM Acc No: C99-093450

Synergistic compositions containing a cyclooxygenase-2 inhibitor and a N-methyl-d-aspartate antagonist, used in the treatment of inflammation and pain

Patent Assignee: LAB UPISA (LUPS ); LAB UPISA SAS (LUPS )

Inventor: CAMBORDE F; CLOAREC A; NICOLAI E; TEULON J M C; TEULON J

Number of Countries: 080 Number of Patents: 003

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
-----------	------	------	-------------	------	------	------

FR 2771005	A1	19990521	FR 9714428	A	19971118	199927 B
------------	----	----------	------------	---	----------	----------

WO 9925382	A1	19990527	WO 98EP7537	A	19981117	199928
------------	----	----------	-------------	---	----------	--------

AU 9916716	A	19990607	AU 9916716	A	19981117	199943
------------	---	----------	------------	---	----------	--------

Priority Applications (No Type Date): FR 9714428 A 19971118

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

FR 2771005	A1	11	A61K-031/34		
------------	----	----	-------------	--	--

WO 9925382	A1 E	A61K-045/06			
------------	------	-------------	--	--	--

Designated States (National): AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU

CZ DE DK EE ES FI GB GE GH GM HU ID IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS

LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR

TT UA UG UZ VN YU ZW

Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR

IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW

AU 9916716 A A61K-045/06 Based on patent WO 9925382

Abstract (Basic): FR 2771005 A1

NOVELTY - Compositions containing a cyclooxygenase-2 inhibitor (COX-2) and a N-methyl-d-aspartate (NMDA) antagonist are new.

ACTIVITY - Anti-inflammatory; analgesic.

Inflammation was induced in the tibio-femoral joint of rats by administration of a 10% kaolin suspension. Behavior was observed after 5 and 6 hours, comparing animals treated with 1 mg/kg (Z)-3-(1-(4-chlorophenyl)-1-(4-methanesulfonylphenyl)methylene)-dihydrofuran-2-one, 50 mg/kg dextromethorphan, or with both of these. The figure shows the greater analgesic effect of the combination.

USE - The composition is used in the treatment of inflammation and pain, such as arthritis (especially rheumatoid arthritis, spondylarthritis, arthritis associated with gout, osteoarthritis, juvenile arthritis), autoimmune diseases, erythematous lupus, as well as bronchial asthma, dysmenorrhea, tendinitis, bursitis, dermatological inflammation such as psoriasis, eczema, burns and dermatitis. The compositions may also be used to treat gastrointestinal inflammation, Crohn's disease, gastritis, ulcerative colitis, cancers, especially colon adenocarcinoma, neurodegenerative diseases, especially Alzheimer's, for the prevention of cerebral ischemia, epilepsy, and the prevention of premature labor. They can also be used in the treatment

of painful symptoms, particularly muscular, rheumatic, dental, articular or nerve pain, migraine, shingles and pain due to cancer. They can also be used as complementary treatment for febrile and infectious states

ADVANTAGE - Synergism between the two components enables lower doses to be given.

DESCRIPTION OF DRAWING(S) - The figure shows the percentage inhibition of inflammation induced by kaolin in an arthritis test in rats, using a combination of (Z)-3-(1-(4-chlorophenyl)-1-(4-methanesulfonylphenyl)methylene)-dihydrofuran-2-one and dextromethorphan.

pp; 11 DwgNo 1/2

#### Technology Focus:

TECHNOLOGY FOCUS - PHARMACEUTICALS - The COX-2 inhibitor is preferably (Z)-3-(1-(4-chlorophenyl)-1-(4-methanesulfonylphenyl)methylene)-dihydrofuran-2-one (UP 454-21), the last named being preferred. The NMDA antagonist is preferably dextromethorphan, dizocilpine, ketamine or phencyclidine. The COX-2 inhibitor to NMDA antagonist weight which maximizes synergy is 0.01-10 (preferably 0.1-3.5).

Title Terms: SYNERGISTIC; COMPOSITION; CONTAIN; INHIBIT; N; METHYL; ASPARTATE; ANTAGONIST; TREAT; INFLAMMATION; PAIN

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): A61K-031/34; A61K-045/06

International Patent Class (Additional): A61K-031/34; A61K-031-445

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B04-A03; B07-A01; B07-B01; B07-D05; B07-D08;

B14-C01; B14-C03; B14-C09; B14-G02A; B14-G02D; B14-H01; B14-J01A3;

B14-J01A4; B14-J07; B14-N17A; B14-N17C

Chemical Fragment Codes (M2):

- \*01\* F012 F013 F015 F211 G013 G019 G100 H6 H601 H603 H621 H641 K0 K4 K431  
K432 M1 M113 M119 M280 M320 M413 M431 M510 M521 M532 M540 M782 M904  
M905 P411 P420 P421 P423 P431 P433 P442 P444 P446 P447 P448 P519  
P625 P633 P735 P822 P941 P943 RA09AA-K RA09AA-T RA09AA-M
- \*02\* C316 F011 F013 F015 F511 G013 G019 G100 H2 H211 H6 H685 K0 K3 K353  
M1 M113 M210 M211 M240 M281 M311 M321 M344 M353 M391 M413 M431 M510  
M521 M532 M540 M782 M904 M905 P411 P420 P421 P423 P431 P433 P442  
P444 P446 P447 P448 P519 P625 P633 P735 P822 P941 P943 RA027G-K  
RA027G-T RA027G-M
- \*03\* C316 F012 F013 F112 G013 G019 G100 H6 H602 H641 J5 J521 K0 K4 K442  
L9 L942 M1 M121 M123 M129 M132 M150 M210 M211 M271 M281 M311 M321  
M343 M413 M431 M510 M521 M532 M540 M782 M904 M905 P411 P420 P421  
P423 P431 P433 P442 P444 P446 P447 P448 P519 P625 P633 P735 P822  
P941 P943 RA09AB-K RA09AB-T RA09AB-M
- \*04\* D011 E300 H1 H181 H2 H201 M210 M211 M273 M281 M320 M412 M431 M511  
M520 M530 M540 M782 M904 M905 P411 P420 P421 P423 P431 P433 P442  
P444 P446 P447 P448 P519 P625 P633 P735 P822 P941 P943 R04536-K  
R04536-T R04536-M R04928-K R04928-T R04928-M
- \*05\* D030 E310 M210 M211 M240 M281 M320 M412 M431 M511 M520 M530 M540  
M782 M904 M905 P411 P420 P421 P423 P431 P433 P442 P444 P446 P447  
P448 P519 P625 P633 P735 P822 P941 P943 R18124-K R18124-T R18124-M  
R18125-K R18125-T R18125-M 42040
- \*06\* G011 G033 G038 G111 G563 H1 H102 H161 H6 H602 H641 J5 J561 M1 M113  
M210 M211 M273 M281 M320 M414 M431 M510 M520 M531 M541 M782 M904  
M905 M910 P411 P420 P421 P423 P431 P433 P442 P444 P446 P447 P448  
P519 P625 P633 P735 P822 P941 P943 R01651-K R01651-T R01651-M 42040

\*07\* F011 F433 G010 G030 G038 G111 G563 H1 H161 H2 H201 M1 M113 M280 M320  
M413 M431 M510 M521 M531 M541 M782 M904 M905 P411 P420 P421 P423  
P431 P433 P442 P444 P446 P447 P448 P519 P625 P633 P735 P822 P941  
P943 R12672-K R12672-T R12672-M 42040

Ring Index Numbers: ; 42040; 42040

Derwent Registry Numbers: 1651-U

Specific Compound Numbers: RA09AA-K; RA09AA-T; RA09AA-M; RA027G-K; RA027G-T  
; RA027G-M; RA09AB-K; RA09AB-T; RA09AB-M; R04536-K; R04536-T; R04536-M;  
R04928-K; R04928-T; R04928-M; R18124-K; R18124-T; R18124-M; R18125-K;  
R18125-T; R18125-M; R01651-K; R01651-T; R01651-M; R12672-K; R12672-T;  
R12672-M

Key Word Indexing Terms:

\*01\* 127393-0-0-0-CL 212655-0-0-0-CL 212656-0-0-0-CL 105355-1-0-0-CL  
111186-0-0-0-CL 61643-0-0-0-CL 103806-0-0-0-CL

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①⑪ N° de publication : **2 771 005**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **97 14428**

⑤① Int Cl<sup>6</sup> : **A 61 K 31/34** // (A 61 K 31/34, 31:445)

①②

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

**A1**

②② Date de dépôt : 18.11.97.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 21.05.99 Bulletin 99/20.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : **LABORATOIRES UPSA SOCIETE  
PAR ACTIONS SIMPLIFIEE — FR.**

⑦② Inventeur(s) : **CAMBORDE FRANCOISE, CLOAREC  
ALIX, NICOLAI ERIC et TEULON JEAN MARIE CHAR-  
LES.**

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : **CABINET BEAU DE LOMENIE.**

⑤④ **NOUVELLE ASSOCIATION PHARMACEUTIQUE A ACTIVITE ANALGESIQUE.**

⑤⑦ La présente invention a pour objet une composition  
pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre  
de principe actif, une association d'un inhibiteur de la cy-  
clooxygenase-2 et d'un composé antagoniste NMDA.  
Application: traitement de la douleur.

FR 2 771 005 - A1



La présente invention a pour objet une nouvelle association pharmaceutique trouvant notamment application dans le traitement de la douleur et des phénomènes inflammatoires.

Plus précisément, l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, une association d'un inhibiteur de cyclooxygénase-2 et d'un composé antagoniste NMDA.

Les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (COX-2) constituent une nouvelle classe d'agents antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens.

De tels composés ont par exemple été décrits dans les documents WO 94/15932, WO 96/03388 par la société GD Searle, WO 95/00501 par la société Merck & Frosst Canada Inc., WO 95/18799, WO 96/08482 par la société Merck & Co. ou encore FR 2747123, FR 2747124 par la société demanderesse.

Parmi les composés particulièrement préférés qui ont été décrits dans l'état de la technique, on peut citer notamment :

- le 5-bromo-2-[4-fluorophényl]-3[4-méthanesulfonylphényl]-thiophène connu sous le nom de code DuP 697 ;
- le 4-[5-(4-méthylphényl)-3-(trifluorométhyl)pyrazol-1-yl]-benzènesulfonamide connu sous la dénomination Celecoxib ;
- la (Z)-3-[1-(4-chlorophényl)-1-(4-méthanesulfonylphényl)méthylène]-dihydrofuran-2-one connu sous le nom de code UP 454-21.

D'une façon générale, ces composés présentent des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques, ces dernières mises en évidence dans différents modèles expérimentaux de douleurs inflammatoires.

Cependant, on sait que les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 sont inactifs ou très peu actifs dans les tests de douleurs aiguës non inflammatoires. Ainsi, Gans et al. J. Pharm. Exp. Ther. 1990 ; (254) : 180-187 ont montré que le produit DuP 697 précité est inactif dans le test à la phénylbenzoquinone chez la souris.

Par ailleurs, on sait que l'activation des récepteurs N-méthyl d aspartate (NMDA) par les acides aminés neuroexcitateurs (aspartate, glutamate) est impliquée dans certains processus douloureux ; des antagonistes NMDA possèdent une

activité antalgique mise en évidence sur de nombreux tests, y compris des tests de douleur chronique.

Il a été découvert, et ceci constitue le fondement de la présente invention, que l'association d'un inhibiteur de la cyclooxygénase-2 et d'un composé  
5 antagoniste NMDA présente un effet analgésique significatif, à des doses où chacun des produits constitutifs de cette association est inactif ou très peu actif.

L'effet bénéfique de l'association conforme à la présente invention a été démontré aussi bien pour les modèles de douleur inflammatoire que pour les modèles de douleur aiguë non inflammatoire.

10 Les résultats obtenus ont montré que cette association présente une activité analgésique supérieure à celle de chacun de ces produits constitutifs utilisés seuls à la même dose.

L'effet de potentialisation ainsi démontré rend possible l'utilisation de faibles doses de chacun des produits constitutifs de l'association, en limitant ainsi leurs  
15 possibles effets secondaires.

De plus cette association permet le traitement de douleurs d'origines très variées chez un plus grand nombre de patients.

Avantageusement, l'association pharmaceutique conforme à la présente invention se présentera sous une forme appropriée pour une administration :

- 20
- par voie orale, comme par exemple, sous forme de comprimés simples ou dragéifiés, de gélules ou de granulés ;
  - par voie rectale, comme par exemple, sous forme de suppositoires ;
  - par voie parentérale, comme par exemple, sous forme de préparations injectables ;

25

  - par voie oculaire, comme par exemple, sous la forme de collyres ou de solutions ophtalmiques ;
  - par voie transdermique ;
  - par voie nasale, comme par exemple sous forme d'aérosols et sprays ;
  - par voie auriculaire, comme par exemple sous forme de gouttes.

30 Une telle composition peut être préparée, selon des méthodes connues en soi, en incorporant le principe actif, constitué par l'association précitée, à des excipients habituellement utilisés tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, la polyvidone, les dérivés de la cellulose, le beurre de cacao, les glycérides semi-synthétiques, les véhicules aqueux ou non, les corps

gras d'origine animale ou végétale, les glycols, les agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les gels de silicone, certains polymères ou copolymères, les conservateurs, arômes et colorants.

5 D'une façon générale, tout composé présentant une activité inhibitrice de la cyclooxygénase-2 peut être utilisé dans le cadre de la présente invention. De préférence, on utilisera des dérivés de diaryl méthylidène tétrahydrofurane tels que ceux décrits dans les demandes FR 2747123 et FR 2747124 de la société demanderesse incorporées ici par référence.

10 Un composé particulièrement préféré est la (Z)-3-[1-(4-chlorophényl)-1-(4-méthanesulfonylphényl)méthylène] -dihydrofuran-2-one connu sous le nom de code UP 454-21.

Parmi les composés antagonistes NMDA susceptibles d'être utilisés dans le cadre de la présente invention, on citera en particulier le dextrométhorphan, la kétamine, la dizocilpine ou encore la phencyclidine.

15 On préférera tout particulièrement le dextrométhorphan, composé peu toxique et connu de longue date.

Avantageusement, les compositions pharmaceutiques selon l'invention se présenteront sous forme de dose unitaire.

20 Dans l'association pharmaceutique conforme à la présente invention, le rapport pondéral du composé inhibiteur de la cyclooxygénase-2 au composé antagoniste NMDA sera celui présentant la meilleure synergie entre les deux composés associés ; il sera compris pour la majorité des exemples entre 0,01 et 10 et sera de préférence de 0,1 à 3,5.

25 La dose journalière utilisable des différents composés constituant l'association pharmaceutique conforme à l'invention dépendra bien entendu, de l'état du patient à traiter.

Une dose journalière appropriée d'inhibiteur de cyclooxygénase-2 sera généralement comprise entre environ 50 mg et environ 500 mg.

30 Les compositions pharmaceutiques conformes à la présente invention conviennent au traitement des phénomènes inflammatoires ainsi qu'au traitement de la douleur.

On peut citer par exemple leur utilisation dans le traitement de l'arthrite, notamment l'arthrite rhumatoïde, la spondylarthrite, l'arthrite de la goutte,

l'ostéoarthrite, l'arthrite juvénile, les maladies auto immunes, le lupus érythémateux.

5 Ces compositions peuvent également être utilisées dans le cadre du traitement de l'asthme bronchique, des dysménorrhées, des tendinites, des bursites, des inflammations dermatologiques telles que le psoriasis, l'eczéma, les brûlures, les dermatites.

10 Ces compositions peuvent également être utilisées dans le cadre du traitement des inflammations gastro-intestinales, de la maladie de Crohn, des gastrites, des colites ulcératives, la prévention du cancer, notamment l'adénocarcinome du colon, la prévention des maladies neurodégénératives, particulièrement la maladie d'Alzheimer, la prévention de l'ischémie cérébrale, l'épilepsie et la prévention du travail utérin prématuré.

15 Ces compositions peuvent enfin être utilisées dans le cadre du traitement des symptômes douloureux et en particulier des algies musculaires, articulaires ou nerveuses, des douleurs dentaires, des zonas, des migraines, des affections rhumatismales, des douleurs d'origine cancéreuses, ainsi qu'à titre de traitement complémentaire dans les états infectieux et fébriles.

20 L'invention couvre encore un procédé de traitement thérapeutique des mammifères, caractérisée en ce qu'il consiste à administrer à ce mammifère une quantité thérapeutiquement efficace d'une association d'un inhibiteur de cyclooxygénase-2 et d'un composé antagoniste NMDA telle que définie précédemment.

Ce procédé permet notamment de traiter les phénomènes inflammatoires et la douleur.

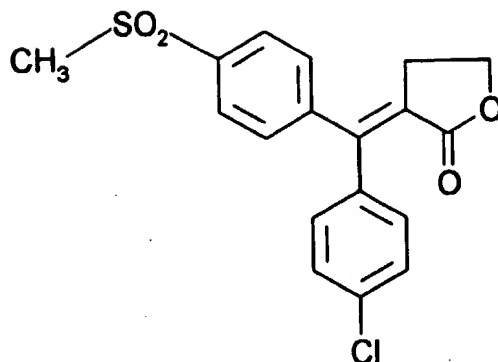
25

#### **Mise en évidence des propriétés analgésiques de l'association pharmaceutique conforme à l'invention**

30 Pour mettre en évidence les propriétés analgésiques spécifiques de l'association pharmaceutique conforme à la présente invention, on a réalisé plusieurs essais pharmacologiques dont les protocoles expérimentaux et les résultats obtenus seront donnés ci-après.

Dans ces essais, le composé utilisé comme exemple d'inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase-2 est le composé connu sous le nom de code UP 454-21 répondant à la formule générale suivante :





tandis que le composé utilisé comme antagoniste NMDA est le dextrométhorphan.

- 5 Les résultats obtenus pour ces essais ont été exprimés en pourcentage d'inhibition de la réaction douloureuse par rapport à un groupe témoin.

#### Essai n° 1 : test de l'arthrite au kaolin chez le rat

- 10 Une inflammation est induite par l'administration d'une suspension aqueuse de kaolin à 10 % dans l'articulation tibio-fémorale du rat.

Les composés et l'association étudiée sont administrés par voie orale 30 minutes après l'injection de kaolin.

Le comportement douloureux spontané (gêne à la démarche) est alors coté 5 et 6 heures après l'injection de kaolin.

- 15 Les résultats obtenus ont été représentés à la figure 1 qui montre l'effet de potentialisation exercé par le dextrométhorphan sur le composé inhibiteur de la cyclooxygénase-2 (UP 454-21).

#### Essai n° 2 : test de pression de la patte dans le modèle d'hyperalgésie à la carragénine

- 20 L'inflammation est induite chez le rat par administration plantaire d'une suspension de carragénine à 2 %.

3 heures après cette injection, une pression croissante est exercée sur la patte de l'animal.

- 25 Le seuil douloureux, exprimé en grammes, est alors noté.

Les composés et l'association étudiée sont administrés par voie orale une heure avant le test de pression de la patte.

Les résultats obtenus ont été représentés à la figure 2 qui montre l'effet de potentialisation exercé par le dextrométhorphan sur le composé inhibiteur de cyclooxygénase-2 (UP 454-21).

On donnera maintenant plusieurs exemples de compositions pharmaceutiques selon l'invention :

### **EXEMPLES D'ASSOCIATIONS UP 454-21/DEXTROMÉTHORPHANE**

#### **Exemple 1 : Gélule (taille n° 1)**

10	UP 454-21.....	50 mg	
	Dextrométhorphan.....	20 mg	
	Cellulose microcristalline.....	100 mg	
	Hydroxypropylméthylcellulose.....	10 mg	
15	Stéarate de magnésium.....	5 mg	pour une gélule

#### **Exemple 2 : Comprimé**

	UP 454-21.....	50 mg	
	Dextrométhorphan.....	20 mg	
20	Cellulose microcristalline.....	100 mg	
	Lactose.....	100 mg	
	Hydroxypropylméthylcellulose.....	10 mg	
	Stéarate de magnésium.....	5 mg	
	Hydroxypropylcellulose.....	50 mg	pour un comprimé

25

#### **Exemple 3 : Suppositoire**

	UP 454-21.....	100 mg	
	Dextrométhorphan.....	40 mg	
	Glycéride semi-synthétique (suppocire).....	1.900 mg	pour un suppositoire

30

#### **Exemple 4 : Solution ophtalmique**

	UP 454-21.....	0,1 %
	Dextrométhorphan.....	0,06 %
	Huile de ricin (Cremophor EL).....	5 %

Polysorbate 80..... 1 %  
Eau ppi.....q.s.p. 100 %

**Exemple 5 : Préparation injectable**

5

UP 454-21.....0,1 %  
Dextrométhorphane..... 0,06 %  
PEG 400.....30 %  
Alcool éthylique.....10 %  
Eau ppi.....q.s.p. 100 %

10

### REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principe actif, une association d'un inhibiteur de la cyclooxygénase-2 et d'un  
5 composé antagoniste NMDA .

2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé inhibiteur de la cyclooxygénase-2 est la (Z)-3-[1-(4-chlorophényl)-1-(4-méthanesulfonylphényl)méthylène] -dihydrofuran-2-one.

3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée  
10 en ce que le composé antagoniste NMDA précité est choisi parmi le dextrométhorphan, la dizocilpine, la kétamine et la phencyclidine.

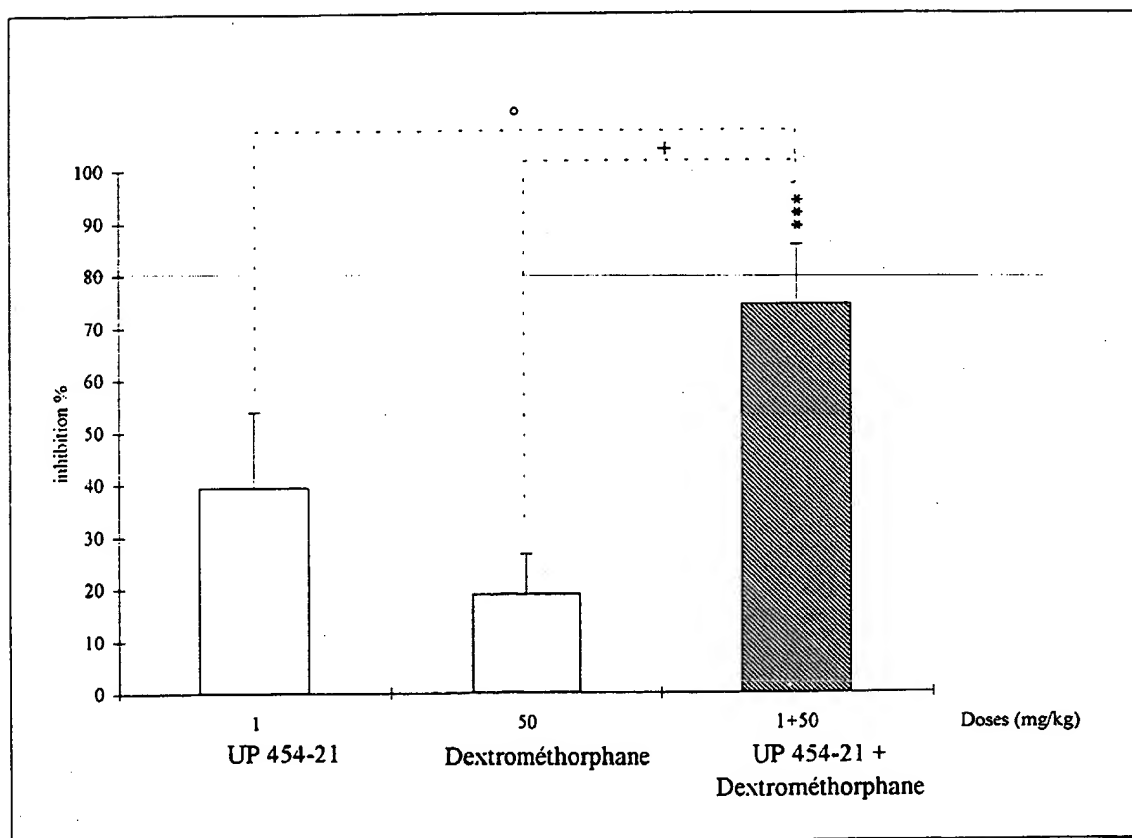
4. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme appropriée pour une administration par voie orale, par voie parentérale, par voie rectale, par voie  
15 oculaire, par voie transdermique, par voie nasale, par voie auriculaire.

5. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le rapport pondéral du composé inhibiteur de la cyclooxygénase-2 au composé antagoniste NMDA est choisi pour conduire à la meilleure synergie entre les deux composés associés et est compris de préférence  
20 entre environ 0,01 et environ 10 et sera de préférence de 0,1 à 3,5.

6. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'une dose unitaire contenant de 50 mg à 500 mg de composé inhibiteur de la cyclooxygénase-2.

1/2

**Effet analgésique de l'association  
UP 454-21-dextrométhorphane  
dans le test d'arthrite au kaolin chez le rat**



Test de Dunnett : \*\*\* indique une différence significative par rapport au groupe contrôle pour  $p < 0.001$

Test de Student:

+ indique une différence significative entre l'association et le groupe dextrométhorphane pour  $p < 0.05$ .

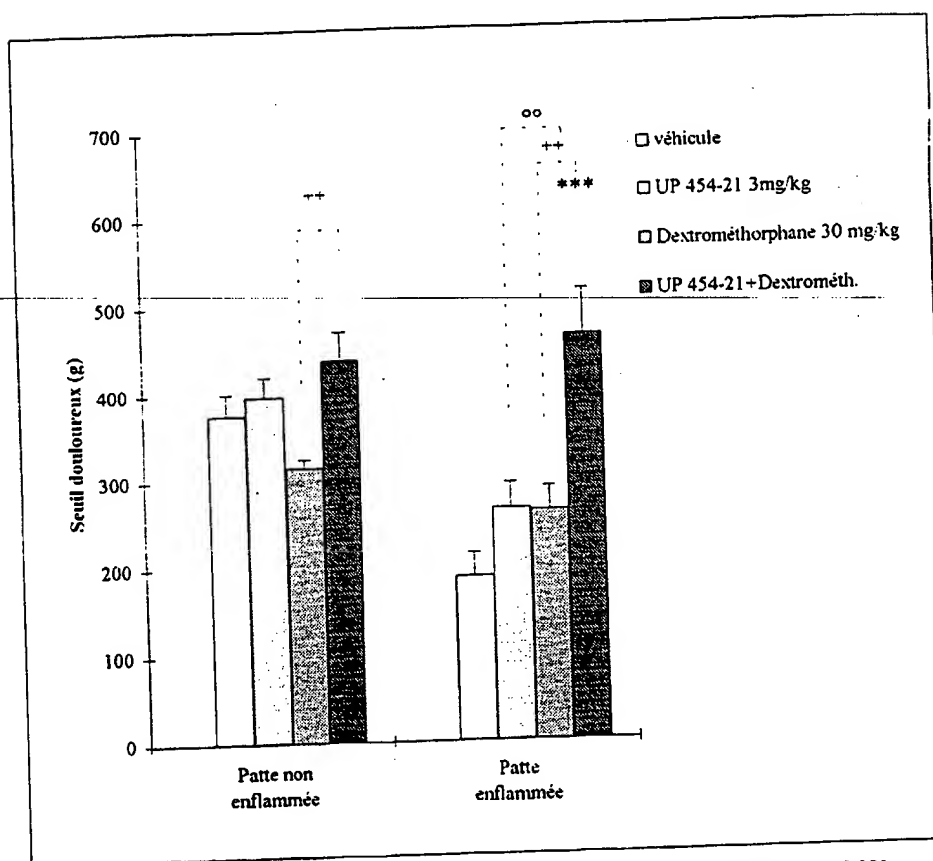
° indique une différence significative entre l'association et le groupe UP 454-21 pour  $p < 0.05$ .

n = 10 par groupe.

**FIG.1**

2/2

**Effet analgésique de l'association  
UP 454-21-dextrométhorphone  
dans le test d'hyperalgésie à la carragénine chez le rat**



Test de Dunnett : \*\*\* indique une différence significative par rapport au groupe contrôle pour  $p < 0.001$   
 Test de Student: ++ indique une différence significative entre l'association et le groupe dextrométhorphone pour  $p < 0.01$ .  
 ∞ indique une différence significative entre l'association et le groupe UP 454-21 pour  $p < 0.01$ .  
 n = 20 par groupe.

FIG.2

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 548848  
FR 9714428

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	WO 96 19469 A (MERCK FROSST CANADA INC ;BLACK CAMERON (CA); GRIMM ERICH (CA); LEG) 27 juin 1996 * abrégé * * page 22, ligne 33 - page 23, ligne 18 * ---	1,3,4
X	WO 96 36623 A (MERCK FROSST CANADA INC ;BLACK CAMERON (CA); GRIMM ERICH (CA); WAN) 21 novembre 1996 * abrégé * * page 21, ligne 7 - ligne 26 * ---	1,3,4
X	US 5 552 422 A (GAUTHIER JACQUES Y ET AL) 3 septembre 1996 * colonne 9, ligne 25 - colonne 10, ligne 14 * ---	1,3,4
X	US 5 521 213 A (PRASIT PETPIBOON ET AL) 28 mai 1996 * colonne 5, ligne 56 - colonne 6, ligne 22 * ---	1,3,4
X	WO 96 31509 A (GLAXO GROUP LTD ;BESWICK PAUL JOHN (GB); CAMPBELL IAN BAXTER (GB);) 10 octobre 1996 * page 5, ligne 13 - page 7, ligne 32 * ---	1,3,4
X	WO 97 14691 A (MERCK FROSST CANADA INC ;BELLEY MICHEL (CA); GAUTHIER JACQUES Y (C) 24 avril 1997 * page 42, ligne 11 - page 43, ligne 7 * ---	1,3,4
X	WO 96 13483 A (MERCK FROSST CANADA INC ;ATKINSON JOSEPH G (CA); WANG ZHAOYIN (CA)) 9 mai 1996 * page 9, ligne 31 - page 10, ligne 29 * --- -/--	1,3,4
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
10 juillet 1998		Leherte, C
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPO FORM 1503 03.92 (P04C13)

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE**  
établi sur la base des données de revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 548848  
FR 9714428

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	US 5 677 318 A (LAU CHEUK KUN) 14 octobre 1997 * colonne 7, ligne 3 - ligne 50 *	1,3,4
X	US 5 639 780 A (LAU CHEUK KUN ET AL) 17 juin 1997 * colonne 11, ligne 23 - ligne 59 *	1,3,4
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
10 juillet 1998		Leherte, C
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1  
EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)